

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-072357

(43)Date of publication of application : 17.03.1998

(51)Int.Cl. A61K 35/78
A23L 1/30
A61K 31/35
// C07D311/86

(21)Application number : 08-229997

(22)Date of filing : 30.08.1996

(71)Applicant : LOTTE CO LTD

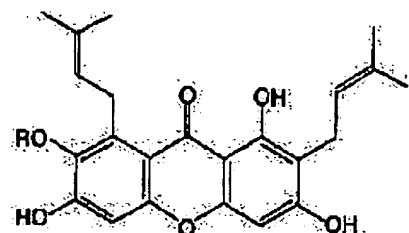
(72)Inventor : OIZUMI YASUSHI
FURUKAWA KENICHI
NATSUTAYAA CHAIRANSHIIRAATO
OTA TOMIHISA
NOZOE SHIGEO

(54) ANTIALLERGIC AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject pharmaceutical preparation which has excellent antiallergic effect with low toxicity and can become a component of an antiallergic food product by using an extract of peels of mangosteen fruits with a polar solvent.

SOLUTION: This pharmaceutical preparation contains an extract of fruit peels of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) as an active ingredient. From this extract, α -mangosteen whose R is methyl in the formula and γ -mangosteen whose R is H can be obtained. This extract is obtained by extracting the fracture or powder of fruit peels of mangosteen with a polar solvent, preferably methanol or ethanol. This extract can be expected to be utilized as a medicine for treatment of allergies, for example, mammalian polinosis, hay fever, allergic rhinitis, asthma atopic dermatitis or conjunctivitis. In addition, this active ingredient can be formulated to food products to produce antiallergic food products.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

02.07.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

JAPANESE

[JP,10-072357,A]

CLAIMS DETAILED DESCRIPTION TECHNICAL FIELD PRIOR ART EFFECT OF THE INVENTION TECHNICAL
PROBLEM MEANS EXAMPLE DESCRIPTION OF DRAWINGS DRAWINGS

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] this invention relates to the anti-allergy food containing the antiallergic agent of the mangosteen origin, and this.

[0002]

[Description of the Prior Art] A histamine, a serotonin, etc. which are a chemical transmitter as the onset mechanism combine allergy and inflammation with each acceptor, for example, it is said that a vessel causes contraction in smooth muscles, such as penetrable sthenia, a trachea, and a bronchial tube, and it causes the rubor, an edema, etc. on the skin. Therefore, in order to suppress these symptoms, by checking the combination to the acceptor of a histamine or the serotonin equalization study matter, the operation manifestation can be suppressed and the acceptor antagonist of a chemical transmitter is already developed as a drug. However, there are few things of the form which there is no side effect and can be used easily. Although research for which an extract is asked from the natural product which has this effect was done conventionally, it is seldom known about the medicinal action and active principle.

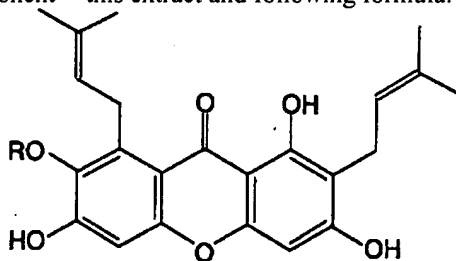
[0003] About the pericarp of a mangosteen, it has been used for the treatment of an anti-diarrheal or inflammation as a folk medicine with the tie of the country of origin. Although [mangosteen / JP,4-244004,A (charge of makeup) / the water-soluble solvent-extraction object of a pericarp] it has anti-inflammatory activity, it is not clarified about the operation mechanism or active principle. In addition, a food preserver (JP,7-147951,A), a testosterone Although patent application of a 5alpha-reductase inhibitor (JP,5-17365,A) and the antimicrobial agent (JP,7-250658,A) is carried out, the thing about anti-allergy is not known.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Therefore, the purpose of this invention is offering the anti-allergy food which blended the antiallergic agent and these which make an active principle the polar-solvent extract, alpha-mangosteen, and/or gamma-mangosteen of a pericarp of a mangosteen (*Garcinia mangostana* L.).

[0005]

[Means for Solving the Problem] the result which this invention person etc. is the purpose which obtains a useful antiallergic agent by low toxicity, extracted from the pericarp of a mangosteen using the polar solvent, isolated several sorts of components further contained in an extract, and examined the effect as an antiallergic agent about each of an extract and a component -- this extract and following formula: -- [Formula 2]



R come out of and expressed -- CH3 it is -- it found out having the anti-allergy operation excellent in gamma-mangosteen alpha-mangosteen and/or whose R are H, and this invention was completed

[0006] That is, this invention relates to the antiallergic agent characterized by containing alpha-mangosteen and/or gamma-mangosteen which are isolated from the polar-solvent extract and this extract of a pericarp of a mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) as an active principle.

[0007]

[Embodiments of the Invention] According to this invention, the effective polar-solvent extract of the pericarp of a mangosteen can be extracted by the method of carrying out the following.

[0008] The pericarp of a mangosteen can use what is obtained from mangosteen fruits (raw or dryness article). Although the pericarp of a mangosteen can be used as it is, since it says that the extraction efficiency becomes high, it is suitable to extract, after considering as spallation or powder. Moreover, a mangosteen pericarp can also be degreased by the nonpolar solvent before extraction.

[0009] Extraction is carried out with the application of at least one sort of solvents of the polar solvent chosen from the group which consists of the methanol which is a polar solvent, ethanol, n-propanol, an isopropanol, n-butanol, an acetone, ethyl acetate, and water. It can also carry out combining two or more kinds of solvents. Although extraction temperature does not carry out especially a convention, it is the point of an extraction efficiency and the range of the boiling point temperature of a solvent is suitable from a room temperature. Although extraction time changes with the states (raw or the dryness article, the trituration object, or powder) and extraction temperature of the kind of solvent, and a pericarp, the range of 0.5 - 24 hours is suitable for it.

[0010] According to this invention, alpha-mangosteen and gamma-mangosteen can be manufactured from the polar-solvent extract of a mangosteen pericarp. It can be made the arbitrary dosage forms which mixed the polar-solvent extract, alpha-mangosteen, and gamma-mangosteen of a pericarp of a mangosteen with medicinal or arbitrary the support for a tablet or the diluents of independence or others, and can use as physic, and the active principle can be blended with various kinds of food, and anti-allergy food can be manufactured. For example, a tablet, a granule, a fine-grain agent, hard capsules, an elastic capsule, the liquid tablet for taking orally, etc. can be illustrated as an internal use agent.

[0011] As food, a soft drink, confectionery, frozen desert, dairy products, an alcoholic beverage, meat, etc. can be illustrated.

[0012] Although it cannot generally ***** since the dose of the extract as an antiallergic agent, alpha-mangosteen, and/or gamma-mangosteen changes with a medication method and required treatment An extract receives 5-5000mg per 1kg of animals, and Homo sapiens. 50mg - 50g of all dose per day, It is 50mg - 10g preferably, and alpha-mangosteen and gamma-mangosteen are 10-1000mg preferably 2-2000mg of all dose per day to 0.2-200mg per animal weight of 1kg, and Homo sapiens. Even if it cannot desire effect sufficient at under the minimum value of each dose but prescribes a medicine for the patient in prescribing the antiallergic agent of this invention for the patient exceeding maximum, there is no reinforcement of an effect and efficiency is bad. Loadings can be prescribed that the extract, alpha-mangosteen, and/or gamma-mangosteen as an active principle of the anti-allergy food of this invention will usually fill the above-mentioned effective dose with intake on the 1st as food.

[0013] Although the safety is generally asked for medicating Homo sapiens with a drug, various safe sex test is carried out in the water-soluble (or hydrophilic property) organic solvent-extraction object of a mangosteen pericarp. for example, even if the acute toxicity test by internal use is performed using a mouse and it prescribes the aforementioned extract for the patient in 10g/kg, the example of death accepts -- not having (JP,5-17365,A --) The stimulative examination to the 459-460th page, a paragraph number [0015], and the Homo sapiens by the skin application of a mangosteen pericarp extract is also performed. In medication of as opposed to mammalian and Homo sapiens in a mangosteen pericarp extract -- reactions, such as an erythema, are completely accepted in the skin and there are in it (JP,4-244004,A, the 27th page, paragraph number [0047]) -- the safety is already proved. [no] Therefore, when Homo sapiens takes in the antiallergic agent of this invention, it is satisfactory about safety.

[0014]

[Example] Although an example is given and this invention is explained further below at a detail, the range of this invention is not limited only to the following examples.

[0015] First, the example which manufactured alpha-mangosteen and gamma-mangosteen in the extraction of an extract which has an anti-allergy operation from the pericarp of a mangosteen, and the row is shown. Next, the effect examination of the antiallergic agent of this invention and the example of production of anti-allergy food, and the antiallergic agent [further as opposed to Homo sapiens] of this invention and its result are shown as a result of [its] the experiment method of examining the anti-allergy effect.

[0016] It flooded with the 10l. methanol and 1kg of non-dried pericarps of example of extraction 1 mangosteen was extracted under the 24-hour room temperature. This was filtered, reduced pressure drying of the filtrate was carried out by the evaporator after that, and the 80g extract 1 was obtained.

[0017] 1kg of dryness pericarps of example of extraction 2 mangosteen was ground, and stirring extraction was carried out at 60 degrees C in 5l. ethanol for 5 hours. This was filtered, reduced pressure drying of the filtrate was carried out by the evaporator after that, and the 108g extract 2 was obtained.

[0018] The extract 1 of 80g of examples of manufacture of alpha-mangosteen and gamma-mangosteen was washed twice after dissolving in 350ml ethyl acetate using 20ml water. The solvent was made to distill off an ethyl-acetate fraction using an evaporator, and the 20g dry matter was obtained. This dry matter was refined using the silica gel column chromatography (800g). Elution was carried out by the gradient melting to which the percentage of ethyl acetate is made to increase gradually by the system of hexane-ethyl acetate. The effluent was divided into three fractions by thin-layer chromatography (silica gel) analysis. The expansion solvent of thin-layer chromatography was carried out using hexane-ethyl acetate (50:50 or 30:70), and used the anisaldehyde for detection. It put on the silica gel column chromatography which prepared the first fraction (5g) by the hexane, and elution was hexane---ethyl-acetate(50:50->30:70->10:90)-used, and was carried out, and 2g (C24H24O6, mp 180-181 degree C) of alpha-mangosteens of yellow needle crystal was obtained. The silica gel column chromatography (100g) refined the 2nd fraction (2g) again similarly. elution -- hexane-ethyl acetate (50:50->30:70) -- only ethyl acetate was continuously carried out further with the ethyl-acetate-methanol (50:50) This obtained 500mg (C23H24O6, mp 206-210 degree C) of yellow amorphous-like gamma-mangosteens. These are known matter and it already checked that the obtained refining objects were alpha-mangosteen and gamma-mangosteen respectively as compared with 1 H-NMR of a report, 13 C-NMR, MS, and UV spectrum data.

[0019] the Magnus method ("development of a drug" --) learned as a laboratory procedure of the example 1 of an experiment,

and 2 antihistaminic agents The 9th volume "the search III of a drug" and Chapter 10.1 "an antihistaminic agent", According to Hirokawa Publishing Co., Tokyo, the 17th page, and February 26, Heisei 2 issue, (2x15mm) is obtained for the spiral intercept of a male albino rabbit's aorta. It is 37-degree C Krebs of the Magnus tub about this. It hung under the gravity of 1G in Ringer's solutions (pH 7.4), and aeration of the -5% carbon dioxide of oxygen was carried out 95%. Although the aorta intercept was contracted when the contraction agent which shrinks a vessel in the Magnus tub was added, the contraction stress was measured by the transducer. It is the concentration of the range of 0.3-500microM about the histamine (drawing 1) which is an allergic reaction chemical transmitter as a contraction agent, and the serotonin (drawing 2) was used by the concentration of the range of 0.1-500microM. The extracts 1 and 2 (5 or 10microg/(ml)), alpha-mangosteen (5microM), or gamma-mangosteen (5microM) of this invention was added with the contraction agent, contraction of an aorta intercept was measured, the anti-allergy effect of the antiallergic agent of this invention over contraction of the vessel by the allergic reaction was examined, and drawing 1 (histamine) and drawing 2 (serotonin) showed the result.

[0020] Contraction stress of the aforementioned aorta intercept under existence of histamine 0.4mM or serotonin 0.5mM was made into 100%, and the antiallergic agent additive-free experiment was conducted on control.

[0021] In these experiments, the contraction computed becomes small, so that a contraction means that the allergic reaction was prevented from control with the antiallergic agent of this invention the low case and the effect is large in the concentration of each contraction agent.

[0022] The example 1 (refer to drawing 1) of an experiment

Although the decline in a contraction was not observed by addition of gamma-mangosteen, decline in a contraction was observed by addition of alpha-mangosteen and extracts 1 and 2. Moreover, when alpha-mangosteen and extracts 1 and 2 were added, in order to have induced vasoconstriction of the same grade as control, it became clear that a very high-concentration histamine is required. Therefore, although gamma-mangosteen did not check the allergic reaction resulting from a histamine, alpha-mangosteen and extracts 1 and 2 checked the allergic reaction resulting from a histamine.

[0023] The example 2 (refer to drawing 2) of an experiment

Although the contraction did not fall by addition of alpha-mangosteen, the contraction fell slightly by addition of extracts 1 and 2, and the contraction fell sharply by addition of gamma-mangosteen. Moreover, when gamma-mangosteen was added, in order to have induced vasoconstriction of the same grade as control, it became clear that a very high-concentration serotonin is required. Therefore, although alpha-mangosteen did not check the allergic reaction resulting from a serotonin, extracts 1 and 2 checked the allergic reaction resulting from a serotonin slightly, and gamma-mangosteen checked the allergic reaction resulting from a serotonin.

[0024] In these results, alpha-mangosteen had the prevention effect by antagonism to the histamine, gamma-mangosteen showed that it had the prevention effect by antagonism to a serotonin, and the antiallergic agent of this invention has suggested having the anti-allergy effect to the allergic reaction resulting from a histamine and/or a serotonin.

[0025] Powder was prepared by prescription shown below in [the example 1].

Lactose 25 section potato starch 10 section extract 1 The five sections [0026] The tablet was prepared by prescription shown below in [the example 2].

D-mannitol 10 section lactose 10 section crystalline cellulose 2 section hydroxypropylcellulose 1 section alpha-mangosteen

The 0.5 sections [0027] The candy was produced by prescription shown below in [the example 3].

Granulated sugar 45 section starch syrup (D. E.42) 50 **** 20 section gamma-mangosteen 0.5 section perfume (peppermint oil) The 0.3 sections [0028] Chocolate was produced according to the information used in common use by prescription shown below in [the example 4].

cacao -- bitter 20 section cocoa butter 17 section sugar 43 section whole milk powder 20 section extract 2 1 section perfume (vanilla flavor) The 0.2 sections [0029] Chewing gum was produced according to the information used in common use by prescription shown below in [the example 5].

The gum base 20 section sugar 56 section starch syrup 13 section grape sugar 10 section softener (glycerol) 1 section alpha-mangosteen 0.5 section perfume (peppermint oil) The one section [0030] [The example 1 of an examination].

For 20 persons who have the symptom of the effect examination pollinosis to Homo sapiens, the anti-allergy effect to the Homo sapiens of the antiallergic agent of this invention was examined.

[0031] The ingestion of the two a total of four locks / the locks each of the days was carried out the morning and evening so that the tablet containing an extract 2 (75mg), alpha-mangosteen (25mg), or gamma-mangosteen (25mg) might be prepared and it might become the intake per [which carries out the following] day according to an example 2. [every]

[0032]

Intake extract 2 per day of the antiallergic agent of this invention 300mg[/day] alpha-mangosteen 100mg[/day] gamma-mangosteen 100mg [0033]/day The ingestion period of the tablet containing an antiallergic agent was made into four weeks, and carried out self-valuation in five stages of higher efficacy, validity, a minor response, unchangeability, and aggravation by the questionnaire after that [each one of]. A paroxysmal sneeze, the pituita, and a congested nose are set as an evaluation target, and it shows these results in Table 1.

[0034]

[Table 1]

表 1

抽出物2	著効	有効	やや有効	不変	悪化	改善率 (≥ やや有効)
くしゃみ発作		2	5	12	1	35%
鼻 汁		1	7	11	1	40%
鼻 閉			2	16	2	10%

α-マンゴスチン	著効	有効	やや有効	不変	悪化	改善率 (≥ やや有効)
くしゃみ発作		3	5	12	0	40%
鼻 汁		2	6	11	1	40%
鼻 閉			3	15	2	15%

γ-マンゴスチン	著効	有効	やや有効	不変	悪化	改善率 (≥ やや有効)
くしゃみ発作		1	5	13	1	30%
鼻 汁		2	4	13	1	30%
鼻 閉			2	16	2	10%

[0035] By taking in the tablet containing the antiallergic agent of this invention, the pituita was accepted 30 to 40% and, as for the seizure of a sneeze, the improvement of 10 - 15% of symptom was accepted 30 to 40%, as for the congested nose.

[0036] From these results, it was checked that the antiallergic agent (an extract 2, alpha-mangosteen, and gamma-mangosteen) of three sorts of this inventions has the effect of improving these symptoms to the paroxysmal sneeze, pituita, and congested nose which are the symptom of allergy.

[0037] From the result of the example of an experiment, and the example of an examination, the antiallergic agent of this invention is characterized as a useful antiallergic agent for the treatment of allergy, such as the pollinosis of mammalian, a hay fever, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, or conjunctivitis.

[0038]

[Effect of the Invention] The anti-allergy food which blended the antiallergic agent and these which make an active principle the polar-solvent extract and alpha-mangosteen, and/or gamma-mangosteen of the mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) pericarp which has the anti-allergy effect that are an extract from a natural product and safety was highly excellent by this invention is offered.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-72357

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月17日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	ABF		A 6 1 K 35/78	ABFC
A 2 3 L 1/30			A 2 3 L 1/30	B
A 6 1 K 31/35			A 6 1 K 31/35	
// C 0 7 D 311/86			C 0 7 D 311/86	

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-229997

(22) 出願日 平成8年(1996) 8月30日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成8年3月1日
社団法人日本薬理学会発行の「第69回日本薬理学会年会
予稿集」に発表

(71) 出願人 390002990

株式会社ロッテ
東京都新宿区西新宿3丁目20番1号

(72) 発明者 大泉 康

宮城県仙台市青葉区国見6-25-20

(72) 発明者 古川 賢一

宮城県仙台市青葉区川内元支倉35川内住宅
1棟305号

(72) 発明者 ナッタヤー チャイランシーラート

タイ国、10330 バンコク、チャロエンム
アング ロード プラトゥンワン47/9

(74) 代理人 弁理士 浜田 治雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗アレルギー剤

(57) 【要約】

【課題】 マンゴスチン(*Garcinia mangostana* L.)の果皮の極性溶媒抽出物、 α -マンゴスチンおよび γ -マンゴスチンを有効成分とする抗アレルギー剤およびこれらを配合した抗アレルギー食品を提供する。

【解決手段】 マンゴスチン(*Garcinia mangostana* L.)の果皮の極性溶媒抽出物、またはこの抽出物から製造される α -マンゴスチンおよび/または γ -マンゴスチンを有効成分として含有させる。

【特許請求の範囲】

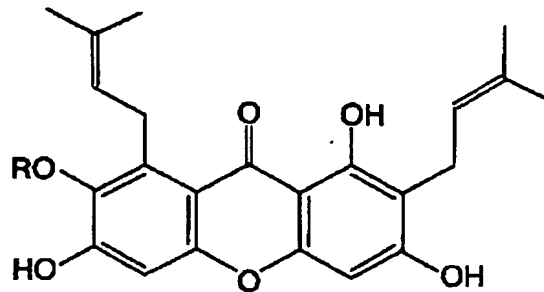
【請求項1】 マンゴスチン(*Garcinia mangostana* L.)の果皮の極性溶媒で抽出した抽出物からなる抗アレルギー剤。

【請求項2】 極性溶媒抽出物がメタノール抽出物また

はエタノール抽出物であることを特徴とする請求項1記載の抗アレルギー剤。

【請求項3】 式：

【化1】



で表されるRがCH₃である α -マンゴスチンおよび／またはRがHである γ -マンゴスチンを有効成分として含有することを特徴とする抗アレルギー剤。

【請求項4】 請求項1または3記載の有効成分を含有することを特徴とする抗アレルギー食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、マンゴスチン由来の抗アレルギー剤およびこれを含有する抗アレルギー食品に関する。

【0002】

【従来の技術】アレルギーや炎症は、その発症メカニズムとして化学伝達物質であるヒスタミンやセロトニンなどが各々の受容体に結合し、例えば血管では透過性の亢進、気管および気管支等の平滑筋では収縮、皮膚では発赤、浮腫等を引き起こすといわれている。従って、これらの症状を抑制するために、ヒスタミンやセロトニン等化学物質の受容体への結合を阻害することによりその作用発現を抑制することができ、既に医薬品として化学伝達物質の受容体拮抗薬が開発されている。しかし、副作用がなく、手軽に利用できる形のもの少ない。従来、この効果を有する天然物からの抽出物に求める研究が行われていたが、その薬理作用および有効成分についてはあまり知られていない。

【0003】マンゴスチンの果皮については、原産国のタイでは民間薬として、下痢止めや炎症の治療に用いられてきた。マンゴスチンについては、特開平4-244004号公報(化粧品)では果皮の水溶性溶媒抽出物が抗炎症作用を有するとしているが、その作用メカニズムや有効成分については明らかにされていない。その他食品保存剤(特開平7-147951号公報)、テストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤(特開平5-17365号公報)、抗菌剤(特開平7-250658号公報)が特許出願されているが、抗アレルギーに関するものは知られていない。

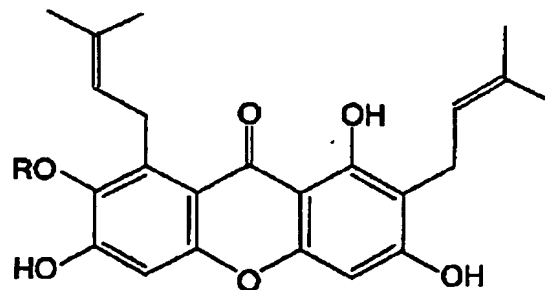
【0004】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、マンゴスチン(*Garcinia mangostana* L.)の果皮の極性溶媒抽出物、 α -マンゴスチンおよび／または γ -マンゴスチンを有効成分とする抗アレルギー剤およびこれらを配合した抗アレルギー食品を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、低毒性で有用な抗アレルギー剤を得る目的で、マンゴスチンの果皮から極性溶媒を用いて抽出し、さらに抽出物に含まれる数種の成分を単離し、抽出物および成分の各々に関して抗アレルギー剤としての効果を試験した結果、該抽出物、および次式：

【化2】



で表されるRがCH₃である α -マンゴスチンおよび／またはRがHである γ -マンゴスチンが優れた抗アレルギー作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

【0006】即ち、本発明は、マンゴスチン(*Garcinia mangostana* L.)の果皮の極性溶媒抽出物および、該抽出物から単離される α -マンゴスチンおよび／または γ -

マンゴスチンを有効成分として含有することを特徴とする抗アレルギー剤に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明によれば、有効なマンゴスチンの果皮の極性溶媒抽出物は、下記する方法で抽出することができる。

【0008】マンゴスチンの果皮は、マンゴスチン果実（生または乾燥品）から得られるものを使用することができる。マンゴスチンの果皮はそのまま使用できるが、その抽出効率が高くなるという理由から、破砕または粉末とした後に抽出するのが好適である。また、抽出の前にマンゴスチン果皮を非極性溶媒で脱脂することもできる。

【0009】抽出は、極性溶媒であるメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、アセトン、酢酸エチルおよび水からなる群から選択される極性溶媒の少なくとも1種の溶媒を適用して実施する。2種類以上の溶媒を組み合わせて実施することもできる。抽出温度は特に規定はしないが、抽出効率の点で、室温から溶媒の沸点温度の範囲が好適である。抽出時間は、溶媒の種類、果皮の状態（生または乾燥品、粉砕物または粉末等）および抽出温度により変化するが、0.5～24時間の範囲が好適である。

【0010】本発明によれば、 α -マンゴスチンおよび γ -マンゴスチンは、マンゴスチン果皮の極性溶媒抽出物から製造することができる。マンゴスチンの果皮の極性溶媒抽出物、 α -マンゴスチンおよび γ -マンゴスチンを単独、あるいは他の医薬または任意の製剤用担体乃至希釈剤と混合した任意の剤形にして医薬として利用でき、またその有効成分を各種の食品に配合して抗アレルギー食品を製造することができる。例えば、経口投与剤として錠剤、顆粒剤、細粒剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、経口用液体製剤等を例示できる。

【0011】食品としては、清涼飲料、菓子、冷凍、乳製品、酒類および肉類等を例示することができる。

【0012】抗アレルギー剤としての抽出物、 α -マンゴスチンおよび/または γ -マンゴスチンの投与量は投与方法および必要な治療によって変化するもので一概には規定できないが、抽出物は動物1kg当たり5～5000mg、ヒトに対しては1日当たり全投与量50mg～50g、好ましくは50mg～10gであり、 α -マンゴスチンおよび γ -マンゴスチンは動物体重1kg当たり0.2～200mg、ヒトに対しては1日当たり全投与量2～2000mg、好ましくは10～1000mgである。本発明の抗アレルギー剤を投与するにあたり、各々の投与量の最小値未満では十分な効果が望めず、最大値を超えて投与しても効果の増強が無く効率が悪い。本発明の抗アレルギー食品の有効成分としての抽出物、 α -マンゴスチンおよび/または γ -マンゴスチンは、食品としての1日通常摂取量で上記の有効量を満たすよ

う配合量を規定することができる。

【0013】一般的に医薬品をヒトに投与するにはその安全性が問われるが、マンゴスチン果皮の水溶性（または親水性）有機溶媒抽出物において種々の安全性試験が実施されている。例えば、マウスを用いて経口投与による急性毒性試験が行われ、前記抽出物を10g/kgを投与しても死亡例が認められず（特開平5-17365号公報、第459～460頁、段落番号【0015】）、またマンゴスチン果皮抽出物の皮膚塗布によるヒトに対する刺激性試験も行われており、皮膚には紅斑等の反応が全く認められていない（特開平4-244004号公報、第27頁、段落番号【0047】）等、マンゴスチン果皮抽出物は哺乳動物およびヒトに対する投与においてその安全性は既に証明されている。従って、本発明の抗アレルギー剤をヒトが摂取する場合においても、安全性について問題はない。

【0014】

【実施例】以下に本発明を例を挙げてさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は以下の例のみに限定されるものではない。

【0015】まず、マンゴスチンの果皮から抗アレルギー作用を有する抽出物の抽出、ならびに α -マンゴスチンおよび γ -マンゴスチンを製造した例を示す。次に抗アレルギー効果を試験する実験方法およびその結果、本発明の抗アレルギー剤および抗アレルギー食品の作製例、さらにヒトに対する本発明の抗アレルギー剤の効果試験およびその結果を示す。

【0016】抽出例1

マンゴスチンの未乾燥果皮1kgを10lのメタノールに浸漬し、24時間室温下抽出した。これを濾過し、その後濾液をエバポレーターで減圧乾燥し、80gの抽出物1を得た。

【0017】抽出例2

マンゴスチンの乾燥果皮1kgを粉砕し、5lのエタノール中で5時間、60℃で攪拌抽出した。これを濾過し、その後濾液をエバポレーターで減圧乾燥し、108gの抽出物2を得た。

【0018】 α -マンゴスチンおよび γ -マンゴスチンの製造例

80gの抽出物1を350mlの酢酸エチルに溶解後、20mlの水を用いて2回洗浄した。酢酸エチル画分をエバポレーターを用いて溶媒を留去させ、20gの乾燥物を得た。この乾燥物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（800g）を用いて精製した。溶出は、ヘキサン-酢酸エチルの系により、徐々に酢酸エチルの構成比を増加させるグラジエント溶出法により実施した。溶出物を薄層クロマトグラフィー（シリカゲル）分析により、3つの画分に分けた。薄層クロマトグラフィーの展開溶媒はヘキサン-酢酸エチル（50：50もしくは30：70）を用いて実施し、検出にはアニスアルデヒド

を用いた。最初の画分(5g)をヘキサンで調製したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにのせ、溶出はヘキサン-酢酸エチル(50:50→30:70→10:90)を用いて実施し、黄色針状結晶の α -マンゴスチン($C_{24}H_{26}O_6$, mp 180~181°C)を2g得た。2つめの画分(2g)も同様に再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(100g)により精製した。溶出は、ヘキサン-酢酸エチル(50:50→30:70)、続いて酢酸エチルのみ、さらに酢酸エチル-メタノール(50:50)で実施した。これにより黄色非結晶状の γ -マンゴスチン($C_{23}H_{24}O_6$, mp 206~210°C)を500mg得た。これらは既知物質であり、既に報告の¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, UVスペクトルデータと比較して、得られた精製物が各々 α -マンゴスチン、 γ -マンゴスチンであることを確認した。

【0019】実験例1および2

抗ヒスタミン薬の実験法として知られているマグヌス法(「医薬品の開発」、第9巻「医薬品の探索III」、第10.1章「抗ヒスタミン薬」、廣川書店、東京、第17頁、平成2年2月26日発行)に従い、雄アルビノラビットの大動脈の螺旋状切片を(2×15mm)を得て、これをマグヌス槽の37°Cのクレブスリンガー液(pH7.4)中に1Gの重力下につらし、95%酸素-5%二酸化炭素を通気した。マグヌス槽中に血管を収縮させる収縮剤を添加すると、大動脈切片は収縮するが、その収縮応力をトランスデューサにより測定した。収縮剤としてアレルギー反応化学伝達物質である、ヒスタミン(図1)を0.3~500 μ Mの範囲の濃度で、およびセロトニン(図2)を0.1~500 μ Mの範囲の濃度で用いた。収縮剤と共に本発明の抽出物1および2(5または10 μ g/ml)、 α -マンゴスチン(5 μ M)または γ -マンゴスチン(5 μ M)を添加し、大動脈切片の収縮を測定し、アレルギー反応による血管の収縮に対する本発明の抗アレルギー剤の抗アレルギー効果を試験し、その結果を図1(ヒスタミン)および図2(セロトニン)で示した。

【0020】ヒスタミン0.4mMもしくはセロトニン0.5mMの存在下における前記大動脈切片の収縮応力を100%とし、抗アレルギー剤無添加での実験をコントロールとした。

【0021】これらの実験では、各々の収縮剤の濃度において収縮率がコントロールより低い場合、本発明の抗アレルギー剤によってアレルギー反応が阻害されたことを意味し、その効果が大きい程、算出される収縮率は小さくなる。

【0022】実験例1(図1参照)

γ -マンゴスチンの添加により収縮率の低下は観察されないが、 α -マンゴスチン、抽出物1および2の添加により収縮率の低下が観察された。また、 α -マンゴスチン、抽出物1および2を添加した場合、コントロールと同程度の血管収縮を誘発するには、非常に高濃度のヒスタミンが必要であることが明らかになった。従って、 γ -マンゴスチンはヒスタミンに起因するアレルギー反応を阻害しないが、 α -マンゴスチン、抽出物1および2はヒスタミンに起因するアレルギー反応を阻害した。

【0023】実験例2(図2参照)
 α -マンゴスチンの添加により収縮率は低下しないが、抽出物1および2の添加によりわずかに収縮率が低下し、 γ -マンゴスチンの添加により収縮率が大幅に低下した。また、 γ -マンゴスチンを添加した場合、コントロールと同程度の血管収縮を誘発するには、非常に高濃度のセロトニンが必要であることが明らかになった。従って、 α -マンゴスチンはセロトニンに起因するアレルギー反応を阻害しないが、抽出物1および2はセロトニンに起因するアレルギー反応をわずかに阻害し、 γ -マンゴスチンはセロトニンに起因するアレルギー反応を阻害した。

【0024】これらの結果は、 α -マンゴスチンはヒスタミンに対し拮抗作用による阻害効果を有し、 γ -マンゴスチンはセロトニンに対し拮抗作用による阻害効果を有していることを示し、本発明の抗アレルギー剤はヒスタミンおよび/またはセロトニンに起因するアレルギー反応に対し抗アレルギー効果を有することを示唆している。

【0025】[実施例1]以下に示す処方にて散剤を調製した。

【0026】[実施例2]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0027】[実施例3]以下に示す処方にてキャンディを作製した。

【0028】[実施例4]以下に示す処方にて慣用的に用いられる情報に従ってチョコレートを作製した。

【0029】[実施例5]以下に示す処方にて軟膏剤を調製した。

【0030】[実施例6]以下に示す処方にて点眼薬液を調製した。

【0031】[実施例7]以下に示す処方にて吸入薬液を調製した。

【0032】[実施例8]以下に示す処方にて坐剤を調製した。

【0033】[実施例9]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0034】[実施例10]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0035】[実施例11]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0036】[実施例12]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0037】[実施例13]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0038】[実施例14]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0039】[実施例15]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0040】[実施例16]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0041】[実施例17]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0042】[実施例18]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0043】[実施例19]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0044】[実施例20]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0045】[実施例21]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0046】[実施例22]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0047】[実施例23]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0048】[実施例24]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0049】[実施例25]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0050】[実施例26]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0051】[実施例27]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0052】[実施例28]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0053】[実施例29]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0054】[実施例30]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0055】[実施例31]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0056】[実施例32]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0057】[実施例33]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0058】[実施例34]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0059】[実施例35]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0060】[実施例36]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0061】[実施例37]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0062】[実施例38]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0063】[実施例39]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0064】[実施例40]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0065】[実施例41]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0066】[実施例42]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0067】[実施例43]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0068】[実施例44]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0069】[実施例45]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0070】[実施例46]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0071】[実施例47]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0072】[実施例48]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0073】[実施例49]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0074】[実施例50]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0075】[実施例51]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0076】[実施例52]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0077】[実施例53]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0078】[実施例54]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0079】[実施例55]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0080】[実施例56]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0081】[実施例57]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0082】[実施例58]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0083】[実施例59]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0084】[実施例60]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0085】[実施例61]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0086】[実施例62]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0087】[実施例63]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0088】[実施例64]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0089】[実施例65]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0090】[実施例66]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0091】[実施例67]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0092】[実施例68]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0093】[実施例69]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0094】[実施例70]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0095】[実施例71]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0096】[実施例72]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0097】[実施例73]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0098】[実施例74]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0099】[実施例75]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0100】[実施例76]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0101】[実施例77]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0102】[実施例78]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0103】[実施例79]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0104】[実施例80]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0105】[実施例81]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0106】[実施例82]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0107】[実施例83]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0108】[実施例84]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0109】[実施例85]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0110】[実施例86]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0111】[実施例87]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0112】[実施例88]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0113】[実施例89]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0114】[実施例90]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0115】[実施例91]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0116】[実施例92]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0117】[実施例93]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0118】[実施例94]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0119】[実施例95]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0120】[実施例96]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0121】[実施例97]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0122】[実施例98]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0123】[実施例99]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0124】[実施例100]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0125】[実施例101]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0126】[実施例102]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0127】[実施例103]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0128】[実施例104]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0129】[実施例105]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0130】[実施例106]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0131】[実施例107]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0132】[実施例108]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0133】[実施例109]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0134】[実施例110]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0135】[実施例111]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0136】[実施例112]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0137】[実施例113]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0138】[実施例114]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0139】[実施例115]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0140】[実施例116]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0141】[実施例117]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0142】[実施例118]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0143】[実施例119]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0144】[実施例120]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0145】[実施例121]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0146】[実施例122]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0147】[実施例123]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0148】[実施例124]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0149】[実施例125]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0150】[実施例126]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0151】[実施例127]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0152】[実施例128]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0153】[実施例129]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0154】[実施例130]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0155】[実施例131]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0156】[実施例132]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0157】[実施例133]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0158】[実施例134]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0159】[実施例135]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0160】[実施例136]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0161】[実施例137]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0162】[実施例138]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0163】[実施例139]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0164】[実施例140]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0165】[実施例141]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0166】[実施例142]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0167】[実施例143]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0168】[実施例144]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0169】[実施例145]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0170】[実施例146]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0171】[実施例147]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0172】[実施例148]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0173】[実施例149]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0174】[実施例150]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0175】[実施例151]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0176】[実施例152]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0177】[実施例153]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0178】[実施例154]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0179】[実施例155]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0180】[実施例156]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0181】[実施例157]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0182】[実施例158]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0183】[実施例159]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0184】[実施例160]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0185】[実施例161]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0186】[実施例162]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0187】[実施例163]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0188】[実施例164]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0189】[実施例165]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0190】[実施例166]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0191】[実施例167]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

【0192】[実施例168]以下に示す処方にて錠剤を調製した。

抽出物2 1部
 香料(バニラフレーバー) 0.2部
 【0029】[実施例5]以下に示す処方にて慣用的に用いられる情報に従ってチューインガムを作製した。
 ガムベース 20部
 砂糖 56部
 水飴 13部
 ブドウ糖 10部
 軟化剤(グリセリン) 1部
 α -マンゴスチン 0.5部
 香料(ペパーミントオイル) 1部

【0030】[試験例1]

ヒトに対する効果試験

花粉症の症状を有する20名を対象に、本発明の抗アレルギー剤のヒトに対する抗アレルギー効果の試験を実施した。

【0031】実施例2に従い、抽出物2(75mg)、

表 1

抽出物2	著効	有効	やや有効	不変	悪化	改善率 (\geq やや有効)
くしゃみ発作		2	5	12	1	35%
鼻汁		1	7	11	1	40%
鼻閉			2	16	2	10%

α -マンゴスチン	著効	有効	やや有効	不変	悪化	改善率 (\geq やや有効)
くしゃみ発作		3	5	12	0	40%
鼻汁		2	6	11	1	40%
鼻閉			3	15	2	15%

γ -マンゴスチン	著効	有効	やや有効	不変	悪化	改善率 (\geq やや有効)
くしゃみ発作		1	5	13	1	30%
鼻汁		2	4	13	1	30%
鼻閉			2	16	2	10%

【0035】本発明の抗アレルギー剤を含有する錠剤を摂取することにより、くしゃみの発作は30~40%、鼻汁は30~40%、鼻閉は10~15%の症状の改善が認められた。

【0036】これらの結果から、3種の本発明の抗アレルギー剤(抽出物2、 α -マンゴスチンおよび γ -マンゴスチン)は、アレルギーの症状であるくしゃみ発作、鼻汁および鼻閉に対し、これらの症状を改善する効果を有することが確認された。

【0037】実験例および試験例の結果から、本発明の抗アレルギー剤は、哺乳動物の花粉症、枯草熱、アレルギー性鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎または結膜炎等のアレルギーの治療に有用な抗アレルギー剤として特徴づけられる。

α -マンゴスチン(25mg)または γ -マンゴスチン(25mg)を含有する錠剤を調製し、下記する1日当たりの摂取量になるように、朝晩各2錠ずつ計4錠/日を経口摂取した。

【0032】

本発明の抗アレルギー剤の1日当たりの摂取量

抽出物2 300mg/日
 α -マンゴスチン 100mg/日
 γ -マンゴスチン 100mg/日

【0033】抗アレルギー剤を含有する錠剤の摂取期間は4週間とし、その後各自アンケートにより著効、有効、やや有効、不変、悪化の5段階で自己評価した。評価対象は、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉とし、これらの結果を表1に示す。

【0034】

【表1】

【0038】

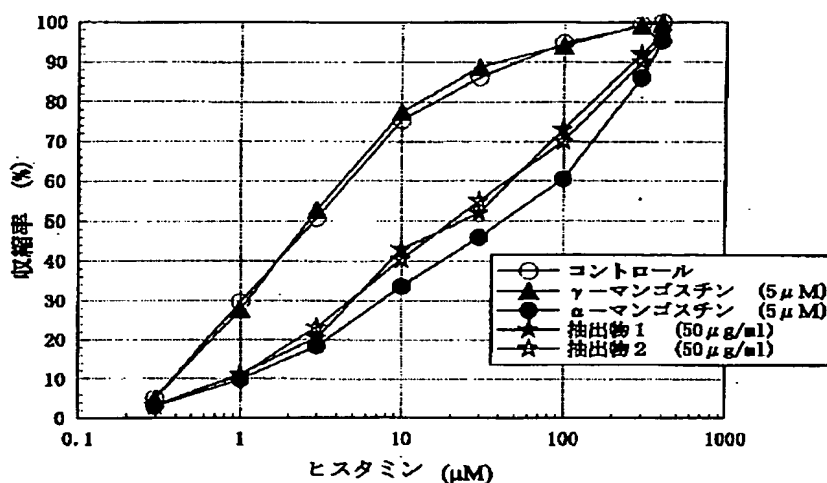
【発明の効果】本発明により、天然物からの抽出物であり、安全性が高くかつ優れた抗アレルギー効果を有するマンゴスチン(*Garcinia mangostana* L.)果皮の極性溶媒抽出物および α -マンゴスチンおよび/または γ -マンゴスチンを有効成分とする抗アレルギー剤およびこれらを配合した抗アレルギー食品が提供される。

【図面の簡単な説明】

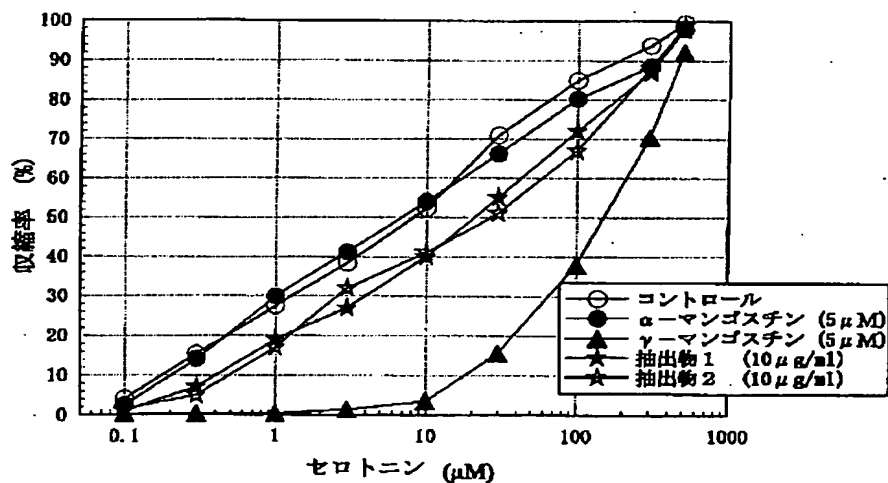
【図1】化学伝達物質ヒスタミンに起因するアレルギー反応に対する本発明の抽出物1、抽出物2、 α -マンゴスチンおよび γ -マンゴスチンの抗アレルギー効果を示すグラフである。

【図2】化学伝達物質セロトニンに起因するアレルギー反応に対する本発明の抽出物1、抽出物2、 α -マンゴスチンおよび γ -マンゴスチンの抗アレルギー効果を示すグラフである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 太田 富久
宮城県仙台市太白区大崎町6-3-101

(72)発明者 野副 重男
宮城県仙台市太白区八木山本町1丁目10-4